

改訂版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005年7月14日 (14.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/063294 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, A61P 25/28, 43/00, A61K 31/724, 31/35, 31/47, C12Q 1/00

江市岩戸南 3-6-27 Tokyo (JP). 呂玉 龍彦 (KODAMA, Tatsuhiko) [JP/JP]; 〒154-0002 東京都世田谷区下馬4-16-5 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019628

(74) 代理人: 佐伯 憲生 (SAEKI, Norio); 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目 15-8 アミノ酸会館ビル 4 階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004年12月28日 (28.12.2004)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) 国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:
— 國際調査報告書(30) 優先権データ:
60/532,923 2003年12月30日 (30.12.2003) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6-29 Aichi (JP). 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町三丁目 7-1 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 浦野 泰臣 (URANO, Yasuomi) [JP/JP]; 〒1530041 東京都目黒区駒場 3-6-9-202 Tokyo (JP). 浜窪 隆雄 (HAMAKUBO, Takao) [JP/JP]; 〒2010005 東京都狛

/続葉有

(54) Title: INHIBITOR FOR THE FORMATION OF γ -SECRETASE COMPLEX(54) 発明の名称: γ -セクレターゼ複合体形成阻害剤

A1

WO 2005/063294 A1

(57) Abstract: It is intended to provide an inhibitor for the formation of a γ -secretase complex which comprises a cholesterol synthesis inhibitor or a protein geranylgeranylation regulator as the active ingredient; and use of a cholesterol synthesis inhibitor or a protein geranylgeranylation regulator for producing the same. It is also intended to provide a method of screening a substance having an effect of inhibiting the formation of an active complex of γ -secretase which comprises assaying the activity of inhibiting cholesterol synthesis or quantifying cholesterol accumulated in lipid rafts in cells. It is also intended to provide a method of screening a cholesterol synthesis inhibitor, a protein geranylgeranylation regulator or an HMG-CoA reductase inhibitor which comprises assaying the effect of inhibiting the formation of an active complex of γ -secretase. Moreover, it is intended to provide a method of screening an effect of a test substance on γ -secretase which comprises measuring the distribution of constituents (nicastatin, APH-1, Pen-2 and so on) required by γ -secretase for the formation of its active complex in cells.(57) 要約: 本発明は、コレステロール合成阻害剤、又は蛋白ゲラニルゲラニル化抑制剤を有効成分とする γ -セクレターゼ複合体形成阻害剤、及びそれを製造するためのコレステロール合成阻害剤、又は蛋白ゲラニルゲラニル化抑制剤の使用を提供する。また、本発明は、コレステロールの合成阻害活性を測定すること、又は細胞の脂質ラフトにおけるコレステロールの蓄積量を測定することからなる γ -セクレターゼの活性複合体の形成を阻害する作用を有する物質をスクリーニングする方法に関する。また、本発明は、 γ -セクレターゼの活性複合体の形成を阻害する作用を測定することからなるコレステロール合成阻害剤、蛋白ゲラニルゲラニル化抑制剤、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤をスクリーニングする方法に関する。さらに、本発明は、細胞内における γ -セクレターゼが、その活性複合体を形成するに必要とされるニカストリン (nicastatin)、APH-1、Pen-2などの構成成分の細胞内における分布を測定することにより、被検物質の γ -セクレターゼに対する作用をスクリーニングする方法に関する。



(88) 改訂された国際調査報告書の公開日: 2005 年10 月6 日

(15) 訂正情報:

PCT ガゼット セクションII の No.40/2005 (2005 年10 月6 日) を参照

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼット の巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

REVISED
VERSION

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019628

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61P25/28, A61P43/00, A61K31/724, A61K31/35,
A61K31/47, C12Q1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61P25/28, A61P43/00, A61K31/724, A61K31/35,
A61K31/47, C12Q1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAP (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN), JOIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	Takufumi YAMASHITA et al., 'Chiho to Kekkan Byohen Statin to Chiho', Bunshi Nokekkanbyo, (01 October, 2004 (01.10.04)), Vol.3, No.4, pages 415 to 425, full text	1-4,10-23
X	WO 02/62824 A2 (ANDRX CORP.), 15 August, 2002 (15.08.02), Full text; Claims; examples & US 2002/107173 A1 & EP 1366061 A2	1-4,10-14
X	SIMONS, M. et al., 'CHOLESTEROL DEPLETION INHIBITS THE GENERATION OF BETA-AMYLOID IN HIPPOCAMPAL NEURONS.', PROC.NATL.ACAD.SCI. USA., (1998), Vol.95, No.11, pages 6460 to 6464, full text	1-4,10-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 April, 2005 (18.04.05)

Date of mailing of the international search report
10 May, 2005 (10.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/019628

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOJRO, E. et al., 'LOW CHOLESTEROL STIMULATES THE NONAMYLOIDOGENDIC PATHWAY BY ITS EFFECT ON THE ALPHA-SECRETASE ADAM 10.', PROC.NATL.ACAD. SCI.USA., (2001), Vol.98, No.10, pages 5815 to 5820, full text	1-4,10-14
X	WOLOZIN, B., 'CHOLESTEROL AND ALZHEIMER'S DISEASE.', BIOCHEM.SOC.TRANS., (2002), Vol.30, No.4, pages 525 to 529	1-4,10-14
X	WAHRLE, S. et al., 'CHOLESTEROL-DEPENDENT GAMMA-SECRETASE ACTIVITY IN BUOYANT CHOLESTEROL-RICH MEMBRANE MICRODOMAINS.', NEUROBIOL.DIS., (2002), Vol.9, No.1, pages 11 to 23, full text	15-23
A	WADA, S. et al., 'GAMMA-SECRETASE ACTIVITY IS PRESENT IN RAFTS BUT IS NOT CHOLESTEROL-DEPENDENT.', BIOCHEMISTRY, (02 December, 2003 (02.12.03)), Vol.43, No.47, pages 13977 to 13986, full text	1-4,10-23
A	Tsuneo YAMAZAKI, 'Statin wa Amyloid β Tanpaku ($A\beta$) no Saibonai Torikomi o Sokushin suru', Clinical Neurology, (2002), Vol.42, No.12, page 1309, P3-F-17	1-4,10-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019628

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 5-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5 to 9 involve embodiments concerning methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019628

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

Claims 1 and 10 relate to an inhibitor for the formation of a γ -secretase complex which comprises, as the active ingredient, a compound defined by a desired inhibitory or regulatory effect such as "a cholesterol synthesis inhibitor or a protein geranylgeranylation regulator". Although these claims involve any compounds having the corresponding property, it is recognized that only small part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scopes of compounds having the property as "a cholesterol synthesis inhibitor or a protein geranylgeranylation regulator" cannot be definitely specified. Thus, these claims do not comply with the requirement of clearness under PCT Article 6 too.

Such being the case, the search was made mainly on the relationship between the effect of inhibiting cholesterol synthesis or the effect of regulating protein geranylgeranylation and the formation a γ -secretase complex, and an inhibitor for the formation of a γ -secretase complex, an inhibitor for the formation of an amyloid protein or a preventive/remedy for Alzheimer's disease comprising, as the active ingredient, the following compounds which are particularly employed in EXAMPLES in the description and disclosed therein with certain data relating to the effect of "inhibiting the formation of a γ -secretase complex":

methyl- β -cyclodextrin; or
HMG-CoA reductase inhibitors including compactin and pitavastatin.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.⁷

A61K45/00, A61P25/28, A61P43/00, A61K31/724, A61K31/35, A61K31/47, C12Q1/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.⁷

A61K45/00, A61P25/28, A61P43/00, A61K31/724, A61K31/35, A61K31/47, C12Q1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAP(STN), BIOSIS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), WPIDS(STN), JOIS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	山下拓史他 「痴呆と血管病変、スタチンと痴呆」 分子脳血管病, (2004.10.01) VOL.3 NO.4 P.415-425 文献全体	1-4, 10-23
X	WO 02/62824 A2 (ANDRX CORPORATION) 2002.08.15 文献全体、 CLAIMS、EXAMPLES & US 2002/107173 A1 & EP 1366061 A2	1-4, 10-14

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.04.2005

国際調査報告の発送日

10.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

4C 8828

大久保 元浩

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	SIMONS,M. ET AL. 'CHOLESTEROL DEPLETION INHIBITS THE GENERATION OF BETA-AMYLOID IN HIPPOCAMPAL NEURONS.' PROC.NATL.ACAD.SCI.USA, (1998) VOL.95 NO.11 P.6460-6464 文献全体	1-4, 10-14
X	KOJRO,E. ET AL. 'LOW CHOLESTEROL STIMULATES THE NONAMYLOIDOGENIC PATHWAY BY ITS EFFECT ON THE ALPHA-SECRETASE ADAM 10.' PROC.NATL.ACAD.SCI.USA, (2001) VOL.98 NO.10 P.5815-5820 文献全体	1-4, 10-14
X	WOLOZIN,B. 'CHOLESTEROL AND ALZHEIMER'S DISEASE.' BIOCHEM.SOC.TRANS., (2002) VOL.30 NO.4 P.525-529	1-4, 10-14
X	WAHRLE,S. ET AL. 'CHOLESTEROL-DEPENDENT GAMMA-SECRETASE ACTIVITY IN BUOYANT CHOLESTEROL-RICH MEMBRANE MICRODOMAINS.' NEUROBIOL. DIS., (2002) VOL.9 NO.1 P.11-23 文献全体	15-23
A	WADA,S. ET AL. 'GAMMA-SECRETASE ACTIVITY IS PRESENT IN RAFTS BUT IS NOT CHOLESTEROL-DEPENDENT.' BIOCHEMISTRY, (2003.12.02) VOL.43 NO.47 P.13977-13986 文献全体	1-4, 10-23
A	山崎恒夫 'スタチンはアミロイド β 蛋白 (A β) の細胞内取込みを促進する' 臨床神経学, (2002) VOL.42 NO.12 P.1309 P3-F-17	1-4, 10-23

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 5-9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
 請求の範囲 5-9 は、治療による人体の処置方法に係る態様を含むものであって、PCT第17条(2)(a)(i) 及び PCT規則39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

請求の範囲 1、10 は、「コレステロール合成阻害剤、又は蛋白グラニルグラニル化抑制剤」なる、所望の阻害・抑制作用により定義された化合物を有効成分とする γ -セレクターゼ複合体形成阻害剤に関するものである。そして、各請求の範囲は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

また、「コレステロール合成阻害剤、又は蛋白グラニルグラニル化抑制剤」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の明確な範囲を特定できないから、各請求の範囲は、PCT 6 条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、コレステロール合成阻害作用もしくは蛋白グラニルグラニル化抑制作用と、 γ -セクレターゼ複合体形成との関係について主に行つた他、明細書の実施例で具体的に採用され、「 γ -セクレターゼ複合体形成阻害」作用について一応のデータ結果を以て開示されている。

- メチル- β -シクロデキストリン

もしくは

- コンパクチン及びピタバスタチンを含む HMG-COA 還元酵素阻害剤

を有効成分とする、 γ -セクレターゼ複合体形成阻害剤、アミロイド蛋白形成阻害剤もしくはアルツハイマー病の予防・治療剤、について、主に行つた。